

Santiago Sanz Medrano

Estudio funcional de la transmisión inhibitoria en Esquizofrenia y Trastorno Bipolar. Elevación de la Potencia de Ruido en Banda Gamma



Trabajo de Fin de Grado  
Facultad de Medicina Universidad de Valladolid  
Curso 2018-2019

**Estudio funcional de la transmisión inhibitoria**  
**en Esquizofrenia y Trastorno Bipolar**  
**Elevación de la Potencia de Ruido en Banda Gamma**

**Autor: Santiago Sanz Medrano.**

**Tutor: Dr. Vicente Molina Rodríguez**

**RESUMEN:**

La **Potencia de Ruido o Noise Power (NP)** es una medida electroencefalográfica que refleja la actividad cerebral no vinculada temporalmente a estímulo durante la realización de una tarea, en nuestro caso el paradigma P300. En este trabajo hemos evidenciado un **incremento del NP promedio en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos** que **no parece relacionarse claramente con la gravedad de la sintomatología** en pacientes con esquizofrenia ni en pacientes con trastorno bipolar. En un análisis global de **toda la muestra**, la **potencia de ruido se relacionó inversamente con el nivel de cognición**. Los hallazgos parecen **no tener relación con el tratamiento antipsicótico**.

**ABSTRACT:**

Noise Power (NP) is an electroencephalographic measurement that reflects brain activity not temporarily linked to stimulus during performance of a task, in our case the P300 paradigm. In this work we have shown an **increase in the mean NP in patients with schizophrenia compared to healthy controls**, that **does not seem to be clearly related to the severity of the symptoms** in patients with schizophrenia or in patients with bipolar disorder. In a global analysis of the entire sample, the **noise power was inversely related to the level of cognition**. The findings appear to be **unrelated to antipsychotic treatment**.

---

**PALABRAS CLAVE:**

*Esquizofrenia, trastorno bipolar, electroencefalografía, potencia de ruido, banda gamma, antipsicóticos, cognición, síntomas positivos y negativos.*

**KEYWORDS:**

*Schizophrenia, bipolar disorder, electroencephalography, noise power, gamma band, antipsychotics, cognition, positive and negative symptoms.*

## INTRODUCCIÓN:

---

La **esquizofrenia** es una entidad heterogénea y considerablemente desconocida en términos de sustrato biológico y etiopatogenia. Hay evidencia creciente que apunta hacia una actividad cerebral desorganizada, que parece deberse a un **desequilibrio entre sinapsis excitatorias e inhibitorias** (1–3). Cobra especial importancia el estudio del déficit en la transmisión sináptica inhibitoria, ya que dicho déficit puede resultar en una hiperexcitabilidad, que dificulta la adecuada selección de ensamblajes neuronales relacionadas con las tareas cognitivas en ejecución, y con ello acarrea un peor desempeño cognitivo (4). Existen numerosas líneas de investigación que tratan de acercarse al sustrato de la enfermedad desde diversas aproximaciones. Un ejemplo es la medición de GABA (Principal neurotransmisor inhibitor) y glutamato (Principal neurotransmisor excitatorio) in vivo mediante espectroscopía por RMN (5,6). Sin embargo, en este trabajo nos centraremos en el **estudio electroencefalográfico**:

La **electroencefalografía** es una técnica no invasiva, con elevada resolución temporal y razonablemente cercana al sustrato de la enfermedad: las funciones cerebrales superiores y, por tanto, las ensamblajes neuronales. Estas ensamblajes neurales, establecidas de forma transitoria, se suponen razonablemente cercanas al sustrato de la enfermedad y a las funciones alteradas en la misma. En su estudio quizá se logre encontrar herramientas útiles, no solo de cara a conocer mejor la enfermedad, sino para la práctica clínica diaria, en relación con diagnóstico, pronóstico, posible respuesta al tratamiento y clasificación en subgrupos. Dentro del grupo de investigación SUCED (Sustratos Cerebrales de la Psicosis), se han trazado dos líneas de evidencia en lo que al estudio del EEG respecta. Por una parte, la medición del **déficit de modulación de la entropía**, que resumo a continuación; y por otra, la medición de la **potencia de ruido en la banda gamma** del EEG, que será el tema central de mi trabajo.

La **entropía espectral** (SE) nos da una idea de la regularidad del trazado del EEG. Se ha objetivado un déficit de modulación de SE en regiones frontales en pacientes con esquizofrenia durante realización de una tarea (Paradigma P300) que además se asoció directamente con déficits cognitivos y síntomas negativos e inversamente con síntomas positivos; sin relación con las dosis de antipsicóticos (7).

En un estudio posterior, se analizó la relación entre SE y conectividad funcional, estudiada basándose en el EEG con parámetros como coeficiente de agrupamiento (CLC), longitud de camino (PL) y fuerza de conectividad o densidad (CS); objetivándose una mayor CS basal (antes de la condición cognitiva) en pacientes, lo que se asoció a una peor modulación de SE (8).

Este resultado continúa apoyando la hiperactividad funcional de la que hablábamos antes, y que puede resultar en un peor desempeño cognitivo.

Centrándonos ya en el tema nuclear del TFG; entre los estudios electroencefalográficos, cobra importancia el **análisis de las oscilaciones gamma**, relacionadas con la integración de la actividad neuronal y por tanto con funciones cognitivas superiores y dentro de ellas en concreto, el **análisis de la potencia de ruido o “noise power”**. Conceptualmente, la potencia de ruido o “noise power” es la actividad cerebral no relacionada con los estímulos, y se define como la diferencia entre la media de la actividad registrada durante cada intento del paradigma P300 y la actividad media de fondo, espontánea, sin relación con la tarea. La potencia de ruido en bandas como la banda gamma resulta de especial utilidad si tenemos en cuenta el hecho de que la **neurotransmisión gabaérgica** se ve implicada en la generación de los ritmos cerebrales de alta frecuencia, por tanto, podríamos relacionarlo con el ya citado déficit de transmisión inhibitoria, y resulta de gran utilidad establecer sus posibles relaciones con variables clínicas y cognitivas.

Podemos deducir que un exceso de este ruido podría traducir una activación cortical excesiva, que tendría como consecuencia una selección inadecuada de ensamblajes neuronales y por tanto un empeoramiento en las funciones cognitivas. Ya se ha objetivado una **elevación de la potencia de ruido en banda gamma en pacientes con esquizofrenia en primer episodio o mínimamente tratados** durante el paradigma P300, que además **se relacionó directamente con la gravedad de los síntomas negativos e inversamente con la memoria verbal** (9). Asimismo, se ha objetivado una **elevación del ruido gamma no relacionado con la realización de una tarea**, en regiones asociadas a la red neuronal por defecto o DMN (Default Mode Network) y **se ha relacionado inversamente con la memoria de trabajo y la resolución de problemas** (10).

Estos refuerzan la idea de que la evaluación del ruido gamma podría ser útil de cara a mejorar nuestra comprensión de los mecanismos neurofisiológicos de esta enfermedad, así como la posibilidad de usarlo como un marcador biológico.

Otro punto importante, con el que he iniciado esta introducción es la **heterogeneidad** entre los pacientes que padecen esquizofrenia.

El perfil cognitivo es diferente entre diversos pacientes y se ha objetivado que **pacientes con más déficits cognitivos en dominios con mayor contribución frontal, presentan mayor potencia de ruido gamma en la región frontal**, hallazgo que apoya el hecho de que existen diversos subconjuntos biológicos dentro de la enfermedad que llamamos esquizofrenia (11).

En otro estudio, se trató de estudiar la relación existente entre **cognición, potencia de ruido gamma y materia gris (GM)** buscando así anomalías o déficits estructurales asociados a la esquizofrenia. Se objetivó un déficit estructural en el cerebelo que podría estar implicado en la potencia de ruido gamma, así como déficits estructurales temporales relacionados con mayor disfunción cognitiva (12). Finalmente, se ha tratado de **relacionar la potencia de ruido con la disminución de la modulación de la SE** (de lo que he hablado anteriormente), y se ha objetivado **asociación inversa entre potencia de ruido y modulación de la entropía**, es decir, que un exceso de actividad gamma no asociada a la tarea que se está realizando se asocia a una menor modulación de la actividad cerebral (13).

¿Qué pretende aportar a todo esto este trabajo? Se han recogido datos de EEG de **pacientes con esquizofrenia y también de pacientes con trastorno bipolar**, con ello, pretendemos seguir aumentando la línea de evidencia que habla a favor de un exceso de potencia de ruido gamma en esquizofrenia, relacionado con un peor desempeño cognitivo, y además comparar dicho exceso con los hallazgos que objetivemos en los pacientes con trastorno bipolar. Destacando la importancia de replicar resultados previos y concretar la especificidad de los mismos, necesario por la habitual diferencia de resultados en distintas muestras de pacientes con esquizofrenia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

---

En primer lugar, se obtuvieron los permisos necesarios para la realización de este TFG, mediante la presentación de los documentos pertinentes al **Comité Ético de Investigación Clínica** del Área de Salud Valladolid Este, junto con una breve memoria provisional previa del proyecto.

Mi papel ha sido escribir esta memoria en su totalidad, fundamentándome en una base de datos que se me proporcionó y sobre la que he trabajado, desarrollando de manera supervisada los correspondientes análisis estadísticos, así como en un notable conjunto de artículos publicados previamente, de forma que no he tenido relación directa con la adquisición del EEG o la valoración de escalas clínicas de los pacientes. Por otra parte, he asistido regularmente a las reuniones del grupo de investigación SUCED, tomando contacto con el funcionamiento del mismo y aprendiendo acerca de temas no necesariamente encuadrados en este TFG. Además, he contribuido a la adquisición de datos clínicos a pacientes del Servicio de Psiquiatría del HCUV.

## **PARTICIPANTES:**

Se dispone de una **muestra de 99 sujetos**, que se distribuyen de la siguiente forma: **30 pacientes con esquizofrenia, 29 pacientes con trastorno bipolar y 40 controles sanos**. El diagnóstico se realizó de acuerdo con los criterios del **DSM-IV**. En cuanto al grupo de controles, se descartaron antecedentes psiquiátricos personales o familiares relevantes y se les evaluó previamente con una entrevista psiquiátrica semiestructurada.

Los **criterios de exclusión** consisten en: (1) CI inferior a 70. (2) Antecedentes de enfermedad neurológica. (3) TCE con pérdida de conciencia. (4) Uso perjudicial de drogas. (5) Presencia de otros procesos psiquiátricos o tratamiento con drogas que afecten al SNC.

Todos los pacientes y controles firmaron el **consentimiento informado**, tras haberles proporcionado por escrito toda la información relativa a la investigación.



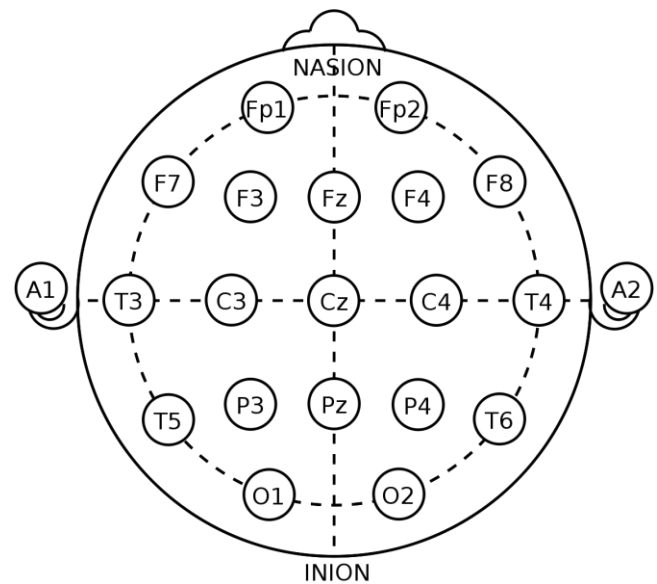
**REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO:**

Se realizó grabación continua del electroencefalograma (EEG) en 30 electrodos, de forma que los utilizados en mi análisis han sido: **Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T7, T8, Fz, Pz, Cz.** Los electrodos fueron colocados de acuerdo con el sistema internacional revisado 10/20. (**Figura 1**) La impedancia se mantuvo por debajo de 5k $\Omega$

Los participantes permanecieron sentados sin realizar movimientos musculares ni oculares para minimizar la aparición de artefactos.






Se registró durante trece minutos con una frecuencia de muestreo de 250 Hz mientras los participantes llevaban a cabo una **tarea odd-ball auditiva**, cuya finalidad es elicitar los **componentes P3a y P3b** de la tarea **P300**.

Esta tarea consiste en la **presentación a los participantes de tres tonos diferentes**, todos ellos de una duración de 50 ms, pero con **diferentes frecuencias**: un sonido objetivo de 500Hz (el tono que deben identificar), un sonido distractor de 1000 Hz y un tono estándar de 2000 Hz. Se les presentaron **series aleatorias de 600 estímulos** o sonidos, distribuidos en estándar, distractor y objetivo con una probabilidad de aparición de 0,60; 0,20 y 0,20 respectivamente. Se les pidió a los participantes que presionaran un botón cuando escuchasen el sonido objetivo. Los fragmentos (fracción temporal del EEG) incluidos en el análisis fueron únicamente aquellos en las que el tono objetivo se identificó correctamente. La duración de estos fragmentos fue de 800ms, que abarcaban los 250ms previos y los 550ms posteriores a la aparición del estímulo. Se llevo a cabo la corrección de los artefactos del registro mediante la descomposición y recomposición de la señal con ICA (análisis independiente de componentes) descartando artefactos musculares y oculares.



**Figura 1:** Esquema del sistema 10/20 de colocación de electrodos del EEG.

De entre las diferentes bandas del EEG, todos los cálculos que se realizan y que comento a continuación, se realizan en la **banda gamma (Figura 2)**, ya que, como he comentado anteriormente, es la banda en la que los estudios previos reflejan cambios y cuyo estudio puede resultar de mayor interés.

<b>Gamma: 30-100+ Hz</b>	
<b>Beta: 12-30 Hz</b>	
<b>Alpha: 8-12 Hz</b>	
<b>Theta: 4-7 Hz</b>	
<b>Delta: 0.1-4 Hz</b>	

**Figura 2:** *Bandas del Electroencefalograma con sus correspondientes frecuencias de onda.*

### **POTENCIA DE RUIDO, NOISE POWER (NP):**

El cálculo se llevó a cabo de igual manera que en los estudios citados en la introducción, y siguiendo las recomendaciones de Möcks et al. (14) y Winterer et al. (15).

El NP se registró para cada participante, para cada banda del EEG y para cada electrodo. Podemos entender el concepto de Noise Power como la **actividad eléctrica de fondo del EEG, no vinculada temporalmente al estímulo.**

La potencia de ruido media o **Average Noise Power (ANP)** se calcula mediante una fórmula que se basa en el equilibrio de: por un lado a la potencia total media o **Average Total Power (ATP)**, que incluye tanto la contribución del NP y de la señal de base, y por otro lado el ratio señal ruido o **Signal Noise Ratio (SNR)** que es un cociente entre la potencia de señal media o **Average Signal Power** (de todo el registro) entre la potencia de ruido media o **Average Noise Power**. Podemos ver esto resumido en fórmulas en la **Figura 3**.



$$ANP = \frac{ATP}{SNR + 1} \qquad SNR = \frac{ASP}{ANP}$$

**Figura 3:** Fórmulas para el cálculo del Noise Power.

### **EVALUACIÓN CLÍNICA Y COGNITIVA:**

Se utilizaron versiones españolas para la categorización clínica y sintomática de los pacientes en diferentes aspectos: la Escala Breve de Cognición en Esquizofrenia o “**Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia**” (BACS) (16); la “**Positive and Negative Syndrome Scale**” (PANSS), para evaluar síntomas positivos y negativos (17), y la “**Wechsler Adults Intelligence Scale**” (WAIS) (18) y el **Test de Wisconsin** para evaluar inteligencia. Mediante la BACS y el Wisconsin se realizó una medida resumen de cognición que será la empleada para correlacionar con la potencia de ruido.

Se incluye en el anexo a este trabajo una copia de estas escalas y baterías neuropsicológicas.

### **TEST ESTADÍSTICOS:**

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra (presentado anteriormente) y se utilizó el test  $X^2$  para comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edad o sexo en los grupos a comparar.

Se realizó un **análisis de componentes principales** (PCA) en el que se introdujo las medidas de potencia de ruido de los diferentes electrodos a analizar. El PCA es necesario dada la gran cantidad de electrodos, con valores correlacionados, de forma que se obtienen medidas que representan la actividad de los electrodos correlacionados entre sí. Mediante este análisis se obtuvieron **tres medidas resumen de NP**, en forma de tres factores que agrupan la mayor parte de la varianza de todo el conjunto. Se obtuvo asimismo una **medida promedio** de potencia de ruido en base a estos tres factores.

Todas estas medidas se utilizarán para las comparaciones entre grupos, y la medida promedio para comparar con cognición, sintomatología y dosis de tratamiento antipsicótico mediante **correlación**. Mediante otro PCA se obtuvo un **factor resumen para cognición**, que agrupa la puntuación obtenida por cada paciente en la escala **BACS** y en el **Test de Wisconsin**, y que fue utilizado para el posterior análisis.

Para realizar la estimación del efecto global entre grupos se analizaron las medias de NP y los tres factores de los tres grupos (SQZ, TB y CTRL) mediante un **ANOVA**. Posteriormente, se analizaron las diferencias entre cada pareja de grupos y para cada factor, aplicando la **corrección de Bonferroni** para las comparaciones post-hoc.

Se estudiaron las posibles **asociaciones** existentes entre potencia de ruido y síntomas, potencia de ruido y cognición y potencia de ruido y medicación antipsicótica. Para ello se analizó **correlación** que se presenta con su recta de regresión y el correspondiente diagrama de puntos, usando los factores de NP como variable independiente. Se comprobó la significación de las relaciones usando los coeficientes de **correlación de Spearman** (Por disponer de menor tamaño muestral para estos análisis se utilizan pruebas no paramétricas)

## **RESULTADOS:**

La **media de edad** del grupo de pacientes con esquizofrenia es de 41,7 años, del grupo de pacientes con trastorno bipolar 46,31 años y del grupo de controles 42,10. La **duración media de la enfermedad**, medida en meses, es de 170,37 para los pacientes con esquizofrenia y 194,79 para los pacientes con trastorno bipolar. La media de dosis de **tratamiento**, medida en equivalentes de clorpromazina es de 492,34 para esquizofrenia y 151,16 para trastorno bipolar. La distribución por sexos, la duración media de la enfermedad, el tratamiento recibido (en equivalentes de clorpromazina), la puntuación en la PANSS, y el factor resumen de cognición (que más adelante explico adecuadamente) se puede observar en la **Tabla 1**.

Se realizó un análisis mediante pruebas de **chi-cuadrado** que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos de comparación en las proporciones en términos de edad ni de sexo.

	<u>Esquizofrenia</u>	<u>Trastorno Bipolar</u>	<u>Controles</u>
<b>Número de sujetos (N)</b>	99		
	30	29	40
<b>Media de Edad (años)</b>	41,70 (8,66)	46,31 (11,29)	42,10 (9,46)
<b>Sexo; ♂ : ♀</b>	21:9	17:12	24:9
<b>Media de Duración Enfermedad (meses)</b>	170,37 (107,51)	194,79 (107,25)	-
<b>Tto: Equivalentes CPZ</b>	492,34 (451,75)	151,16 (153,89)	-
<b>Punt. Total PANSS</b>	63,67 (18,743)	30,58 (3,332)	-
<b>Fact. Resumen Cognición</b>	-0,854 (0,865)	-0,344 (0,522)	0,855 (0,493)

**Tabla 1:** Estadísticos descriptivos de las características básicas de la muestra analizada.  
( ) = Desviación Estándar

En la **Tabla 2** se incluye el resultado del ANOVA, del que resulta el **efecto global de grupo**. Vemos que existen **diferencias estadísticamente significativas entre grupos** para el NP promedio y para el factor 1, y rozando la significación ( $p=0,51$ ) para el factor 3.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<u>NP promedio</u>	Entre grupos	,000	2	,000	5,000	<u>,009</u>
	Dentro de grupos	,003	96	,000		
	Total	,003	98			
Factor 1 para NP	Entre grupos	8,636	2	4,318	4,642	<u>,012</u>
	Dentro de grupos	88,364	95	,930		
	Total	97,000	97			
Factor 2 para NP	Entre grupos	4,888	2	2,444	2,521	,086
	Dentro de grupos	92,112	95	,970		
	Total	97,000	97			
Factor 3 para NP	Entre grupos	5,904	2	2,952	3,079	<u>,051</u>
	Dentro de grupos	91,096	95	,959		
	Total	97,000	97			

**Tabla 2:** Resultado del ANOVA. Estimación global del efecto.

En la **Tabla 3** se observan las pruebas post-hoc del ANOVA, en las que se compara las medias de NP entre los tres grupos (pacientes con esquizofrenia, pacientes con trastorno bipolar y controles sanos), tanto para el NP promedio como para los 3 factores resumen. Realizando la corrección de Bonferroni de penalización de p valor para las comparaciones post-hoc entre grupos. Se ha remarcado con un círculo (○) los hallazgos estadísticamente significativos

Variable dependiente	(I) 1	(J) 1	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
<b><u>NP promedio</u></b>	<b>SQZ</b>	<b>TB</b>	,00101	,00145	1,000	-,0025	,0045
		<b>CTRL</b>	,00401*	,00134	○,011	,0007	,0073
	<b>TB</b>	<b>SQZ</b>	-,00101	,00145	1,000	-,0045	,0025
		<b>CTRL</b>	,00301	,00136	,088	-,0003	,0063
	<b>CTRL</b>	<b>SQZ</b>	-,00401*	,00134	○,011	-,0073	-,0007
		<b>TB</b>	-,00301	,00136	,088	-,0063	,0003
<b>Factor 1 para NP</b>	<b>SQZ</b>	<b>TB</b>	,52071136	,25115593	,123	-,0913834	1,1328061
		<b>CTRL</b>	,70035902*	,23421174	○,011	,1295591	1,2711589
	<b>TB</b>	<b>SQZ</b>	-,52071136	,25115593	,123	-1,1328061	,0913834
		<b>CTRL</b>	,17964766	,23648315	1,000	-,3966879	,7559832
	<b>CTRL</b>	<b>SQZ</b>	-,70035902*	,23421174	○,011	-1,2711589	-,1295591
		<b>TB</b>	-,17964766	,23648315	1,000	-,7559832	,3966879
<b>Factor 2 para NP</b>	<b>SQZ</b>	<b>TB</b>	-,57135148	,25642587	,085	-1,1962896	,0535867
		<b>CTRL</b>	-,33724285	,23912615	,485	-,9200197	,2455340
	<b>TB</b>	<b>SQZ</b>	,57135148	,25642587	,085	-,0535867	1,1962896
		<b>CTRL</b>	,23410863	,24144522	1,000	-,3543200	,8225373
	<b>CTRL</b>	<b>SQZ</b>	,33724285	,23912615	,485	-,2455340	,9200197
		<b>TB</b>	-,23410863	,24144522	1,000	-,8225373	,3543200
<b>Factor 3 para NP</b>	<b>SQZ</b>	<b>TB</b>	,29077504	,25500782	,771	-,3307072	,9122572
		<b>CTRL</b>	,58830619*	,23780377	○,045	,0087522	1,1678602
	<b>TB</b>	<b>SQZ</b>	-,29077504	,25500782	,771	-,9122572	,3307072
		<b>CTRL</b>	,29753116	,24011001	,655	-,2876435	,8827058
	<b>CTRL</b>	<b>SQZ</b>	-,58830619*	,23780377	○,045	-1,1678602	-,0087522
		<b>TB</b>	-,29753116	,24011001	,655	-,8827058	,2876435

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

**Tabla 3:** Pruebas post -hoc del ANOVA (Bonferroni) comparando los 3 Factores Resumen de NP y el NP promedio entre grupos.

Los resultados que he obtenido son:

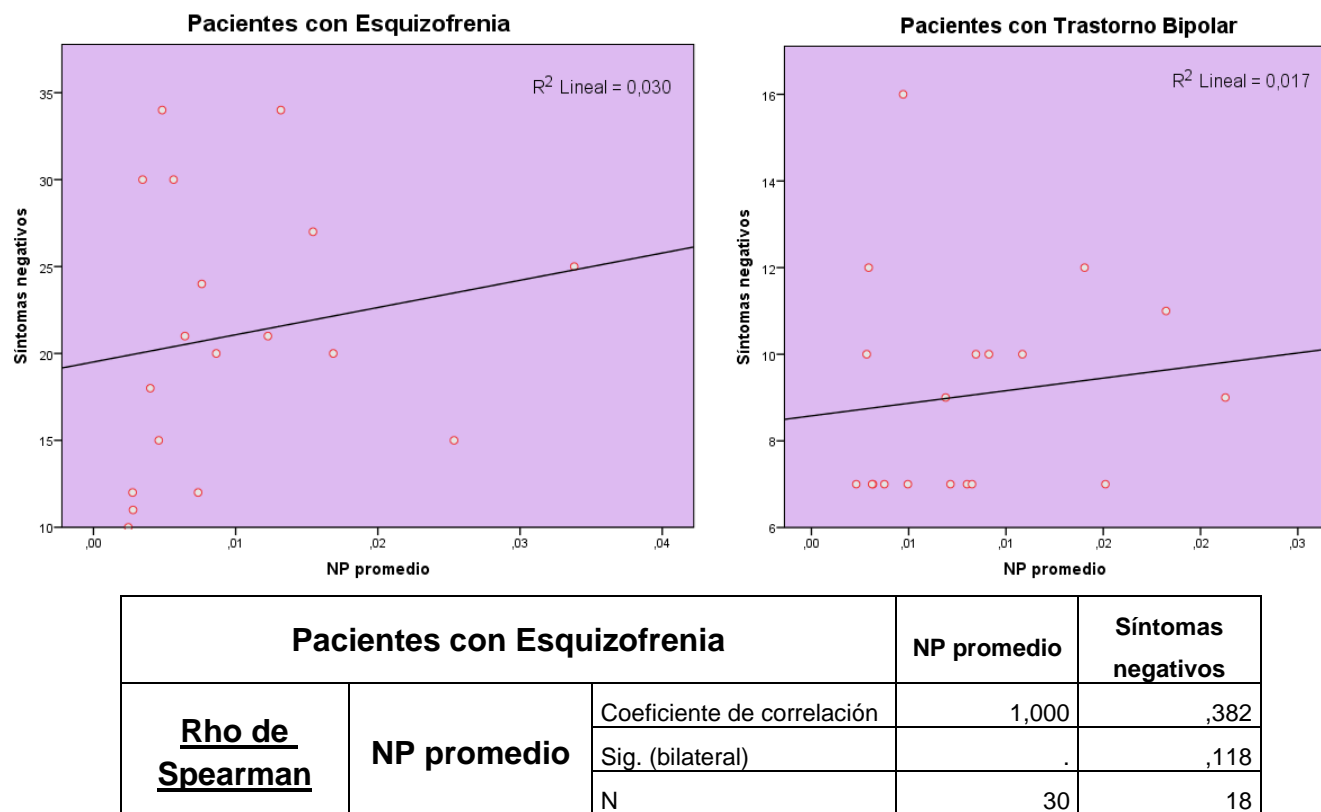
- Para el **NP promedio**: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre TB y SQZ, y tampoco entre TB y Controles.  
Se observa un **aumento de NP en SQZ respecto a Controles** de **0,0401** con un valor **p=0,011** y un **IC al 95% [0,0007-0,0073]**
- Para el **Factor 1 de NP**: los hallazgos van en la misma dirección. No se encontraron diferencias entre TB y SQZ, y tampoco entre TB y Controles.  
Existe un **aumento de NP en SQZ respecto a Controles** de **0,7004** con un valor **p=0,011** y un **IC al 95% [0,1296-1,2711]**
- Con el **Factor 2 de NP**: no se encontró ninguna diferencia significativa entre ningún grupo.
- Para el **Factor 3 de NP**: se encuentra un **aumento de NP en SQZ respecto a Controles** de **0,5883** con un valor **p=0,045** y un **IC al 95% [0,0088-1,1679]**

En resumen; existe un **aumento estadísticamente significativo de NP en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos**, que se puede observar en el valor promedio de NP y en dos de los factores resumen (1 y 3).

Respecto a la **sintomatología**: realizamos las rectas de regresión y la correlación entre **NP promedio y puntuación en la escala PANSS respecto a síntomas positivos, negativos y puntuación general**, en pacientes con esquizofrenia y en pacientes con trastorno bipolar.

En cuanto a **síntomas positivos**, las correlaciones obtenidas fueron débiles y muy lejos de alcanzar la significación estadística para cualquiera de los grupos.

En cuanto a **síntomas negativos**, se encontró en este caso no se encontró una correlación entre NP promedio y puntuación en la PANSS. Para el grupo de **pacientes** con esquizofrenia el coeficiente de correlación de Spearman tuvo un valor de 0,382 con un p=0,11. En el grupo con trastorno bipolar se encontró un coeficiente de correlación 0,208 con p=0,393. Podemos observar los diagramas de puntos con su recta de regresión para ambos grupos y el resultado de la Rho de Spearman en la **Figura 4**.



**Figura 4:** Diagramas de dispersión simple para NP promedio y síntomas negativos. SQZ izquierda. TB derecha. En la parte inferior el resultado de la Rho de Spearman para el grupo con esquizofrenia.

En cuanto a puntuación general en la PANSS, las correlaciones tampoco se acercaban a valores razonablemente cercanos a la significación estadística.

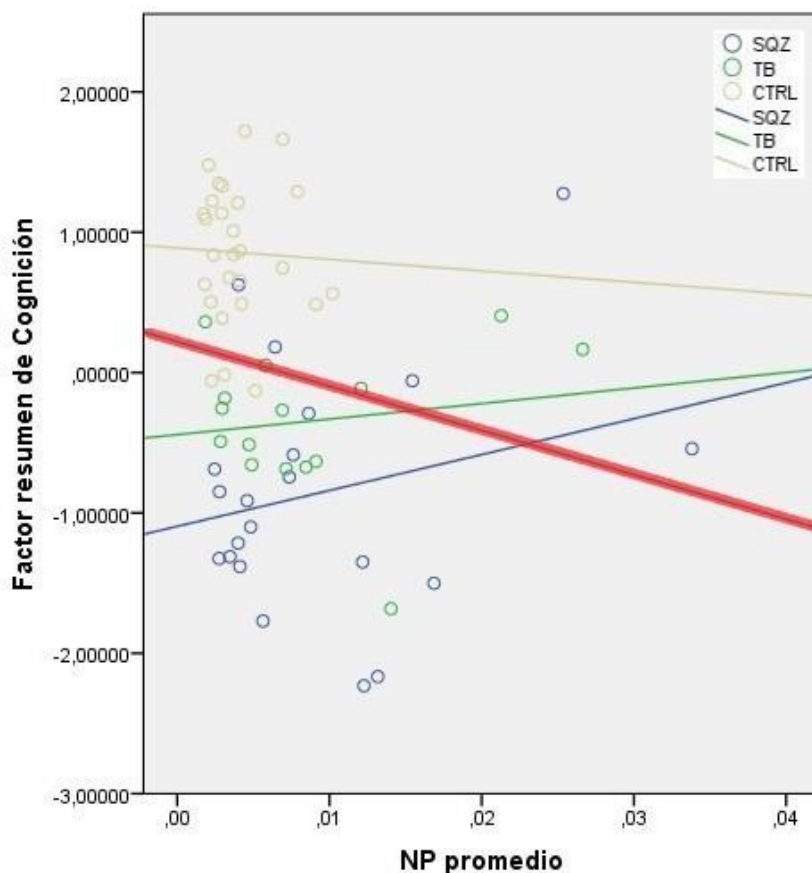
Respecto a la **cognición**, se busca correlación entre el NP promedio y los factores resumen de cognición (BACS + Wisconsin). Se analizó **las correlación** incluyendo al **total de individuos de la muestra** con este factor calculado, se observa una **correlación negativa moderada entre NP y cognición**, con un valor del coeficiente de correlación de Spearman de -0,342 con un  $p=0,006$ . Se puede observar esto en la **Figura 5**. Este análisis conjunto viene motivado por el hecho de que los controles conforman un grupo claramente diferencial a los pacientes, de manera que el NP y la cognición se correlacionan de esta manera cuando incluimos a todos en el análisis.



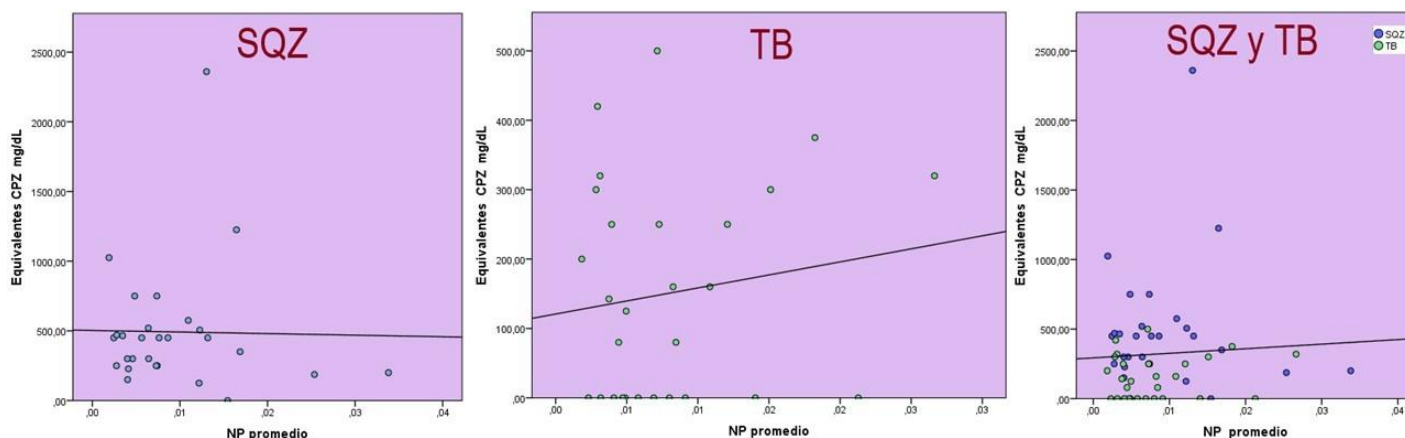
Correlación NP-Cognición para todos los sujetos de la muestra conjuntamente			NP promedio	Factor resumen cognición
Rho de Spearman	NP promedio	Coeficiente de correlación	1,000	-,342**
		Sig. (bilateral)	.	,006
		N	99	63

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Figura 5:** Derecha: Diagrama de dispersión simple para NP promedio y Cognición. Se representan grupos de SQZ, TB y CTRL según leyenda, cuyas líneas de regresión representan una correlación débil y no significativa. En rojo la línea conjunta, que muestra una correlación conjunta mayor, como se muestra arriba con la Rho de Spearman.



Respecto a la relación de los valores de NP con la medicación antipsicótica, se evaluó correlación entre el NP promedio y el tratamiento antipsicótico recibido, medido en **equivalentes de clorpromazina (mg/dL)**. **No se encontró correlación** ni en el grupo de SQZ o TB aisladamente, ni haciendo un análisis conjunto. Se observan los diagramas de dispersión y las rectas de regresión en la **Figura 6**.



**Figura 6:** Diagrama de puntos y recta de regresión comparando NP y tratamiento AP. **No se encontraron correlaciones** en ninguno de los grupos ni en análisis conjunto.

## DISCUSIÓN:

Se encontró un **incremento de la potencia de ruido (NP) en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos** durante la realización del paradigma P300. Este hallazgo es coherente y en la misma dirección que los estudios previos de análisis de NP, en grupos completamente diferentes de casos (9–12). Sin embargo, las diferencias encontradas no alcanzaron la significación estadística a la hora de comparar el grupo de SQZ con el de TB, o los controles con este segundo. Lo que es coherente con que los sujetos con TB se sitúen en valores intermedios de NP entre los pacientes con Sz y los controles sanos. Como comentábamos en la introducción, la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria parece fundamental en la modulación y formación de los ritmos cerebrales de alta frecuencia, que pueden ser estudiados analizando la banda gamma del EEG. Un déficit en esta transmisión podría explicar el incremento de señal no vinculada a estímulos o NP, que se ha encontrado en este trabajo, bajo el que podría subyacer un exceso de actividad sináptica excitatoria y por tanto una actividad cerebral desorganizada. Este exceso podría tener cierta especificidad de cara a diferenciar pacientes con esquizofrenia de personas sanas. Se debería seguir profundizando en encontrar diferencias con respecto a otras patologías como el trastorno bipolar y acotar la verdadera especificidad de las diferencias.

Este hallazgo, probable reflejo de un peor desempeño sináptico y cerebral, podría reflejar características clínicas observables. En este trabajo no se ha observado correlación entre NP y sintomatología negativa si bien en estudios previos si se relacionaba directamente la potencia de ruido con la intensidad de los síntomas negativos (9). Esto podría ser debido al reducido tamaño muestral, así como a la **variabilidad propia de la sintomatología** y a la **menor objetividad en su análisis**, en comparación al análisis de síntomas en otras áreas de la medicina. Respecto a **cognición**, analizando de forma conjunta a toda la muestra se encuentra una **correlación negativa entre NP y cognición**. Este hallazgo, parecería indicarnos que el incremento de ruido gamma no vinculado a estímulo resultaría en detrimento de las funciones cognitivas. Posiblemente el tamaño muestral plantea limitaciones a la hora de encontrar diferencias dentro de los grupos individualmente, además, el grupo de controles (con una mejor cognición y un menor valor de NP) es el que contribuye fundamentalmente en este hallazgo (en la figura 7 podemos ver este grupo en la nube de puntos beige de la esquina superior izquierda).

No obstante, este hallazgo sigue siendo coherente con la idea de que el déficit inhibitorio traduce una hiperexcitabilidad (reflejada en el NP) deletérea para un adecuado desempeño neuronal, que se pone en evidencia al analizar la muestra en su totalidad.

Respecto a la posible relación de estos hallazgos con el tratamiento antipsicótico, **no se encontró relación entre los valores de NP y el tratamiento antipsicótico recibido**, medido en equivalentes terapéuticos de Clorpromazina. Este hallazgo sugiere que las elevaciones de la potencia de ruido encontradas en los pacientes no son debidas a efectos de la medicación, si no que traducen una alteración propia de la enfermedad, que podría ser debida al reiteradamente citado déficit de transmisión inhibitoria.

### **CONCLUSIONES:**

En este trabajo hemos evidenciado un **incremento de la potencia de ruido (NP) media en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos**. Esta potencia de ruido no parece relacionarse en este caso con la gravedad de la sintomatología. En un análisis global de **toda la muestra**, la **potencia de ruido se relaciona inversamente con el nivel de cognición**.

Estos datos en conjunto siguen apuntando hacia la posible interpretación de **NP como una medida de hiperexcitabilidad neuronal**, bajo la que parece subyacer un **déficit sináptico inhibitorio** y que podría traducir características clínicas y cognitivas, por relacionarse con un aparente **peor desempeño cerebral**.

Estos hallazgos **no parecen relacionarse con el tratamiento antipsicótico recibido**, de forma que pueden interpretarse como parte de la explicación etiopatogénica de la enfermedad en si.

Es cierto que el EEG es un método bastante cercano al probable sustrato de las enfermedades estudiadas, inocuo y con elevada resolución temporal, que podría permitir categorización clínica, pronóstica y terapéutica, sin embargo, son necesarios más estudios para seguir indagando en la especificidad de los hallazgos y conseguir una categorización efectiva en subgrupos, dentro de la heterogeneidad de la enfermedad que conocemos como esquizofrenia, así como en otras enfermedades mentales.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Anticevic A, Lisman J. How Can Global Alteration of Excitation/Inhibition Balance Lead to the Local Dysfunctions That Underlie Schizophrenia? *Biological Psychiatry*. mayo de 2017;81(10):818-20.
2. Foss-Feig JH, Adkinson BD, Ji JL, Yang G, Srihari VH, McPartland JC, et al. Searching for Cross-Diagnostic Convergence: Neural Mechanisms Governing Excitation and Inhibition Balance in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*. mayo de 2017;81(10):848-61.
3. Krystal JH, Anticevic A, Yang GJ, Dragoi G, Driesen NR, Wang X-J, et al. Impaired Tuning of Neural Ensembles and the Pathophysiology of Schizophrenia: A Translational and Computational Neuroscience Perspective. *Biological Psychiatry*. mayo de 2017;81(10):874-85.
4. Buzsáki G. Neural Syntax: Cell Assemblies, Synapsembles, and Readers. *Neuron*. noviembre de 2010;68(3):362-85.
5. Marsman A, Mandl RCW, Klomp DWJ, Bohlken MM, Boer VO, Andreychenko A, et al. GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T 1H-MRS study. *NeuroImage: Clinical*. 2014;6:398-407.
6. Rowland LM, Kontson K, West J, Edden RA, Zhu H, Wijtenburg SA, et al. In Vivo Measurements of Glutamate, GABA, and NAAG in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. septiembre de 2013;39(5):1096-104.
7. Molina V, Bachiller A, Gomez-Pilar J, Lubeiro A, Hornero R, Cea-Cañas B, et al. Deficit of entropy modulation of the EEG in schizophrenia associated to cognitive performance and symptoms. A replication study. *Schizophrenia Research*. mayo de 2018;195:334-42.
8. Gomez-Pilar J, de Luis-García R, Lubeiro A, de Uribe N, Poza J, Núñez P, et al. Deficits of entropy modulation in schizophrenia are predicted by functional connectivity strength in the theta band and structural clustering. *NeuroImage: Clinical*. 2018;18:382-9.
9. Suazo V, Díez Á, Martín C, Ballesteros A, Casado P, Martín-Loeches M, et al. Elevated noise power in gamma band related to negative symptoms and memory deficit in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. agosto de 2012;38(2):270-5.
10. Díez á., Suazo V, Casado P, Martín-Loeches M, Molina V. Spatial distribution and cognitive correlates of gamma noise power in schizophrenia. *Psychological Medicine*. junio de 2013;43(06):1175-85.
11. Díez Á, Suazo V, Casado P, Martín-Loeches M, Perea MV, Molina V. Frontal gamma noise power and cognitive domains in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. enero de 2014;221(1):104-13.

12. Suazo V, Díez Á, Montes C, Molina V. Structural correlates of cognitive deficit and elevated gamma noise power in schizophrenia: MRI and gamma noise in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. marzo de 2014;68(3):206-15.
13. Molina V, Bachiller A, Suazo V, Lubeiro A, Poza J, Hornero R. Noise power associated with decreased task-induced variability of brain electrical activity in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. febrero de 2016;266(1):55-61.
14. Möcks J, Kohler W, Gasser T, Pham DT. Novel Approaches to the Problem of Latency Jitter. *Psychophysiology*. 1 de marzo de 1988;25(2):217-217-26.
15. Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, Egan MF, Jones DW, Sanchez CE, et al. Prefrontal Broadband Noise, Working Memory, and Genetic Risk for Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. marzo de 2004;161(3):490-500.
16. Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, et al. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *European Psychiatry*. marzo de 2011;26(2):69-73.
17. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2 de enero de 1987;13(2):261-261-76.
18. Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, et al. Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 30 de noviembre de 2016;245:371-371-8.



# Estudio funcional de la transmisión inhibitoria en Esquizofrenia y Trastorno Bipolar: Elevación de la Potencia de Ruido en Banda Gamma

## RESUMEN:

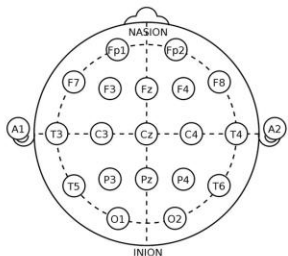
- La **Potencia de Ruido (NP)** es una medida electroencefalográfica que refleja la actividad cerebral no vinculada temporalmente a estímulo, en nuestro caso durante el paradigma **P300**. Hemos evidenciado un **incremento de NP en pacientes con esquizofrenia** respecto a controles. El NP **no parece relacionarse con la gravedad de la sintomatología** en ninguno de los subgrupos. En un análisis global de la muestra, la **potencia de ruido se relacionó inversamente con el nivel de cognición**. Los hallazgos parecen **no tener relación con el tratamiento antipsicótico**.

## INTRODUCCIÓN y OBJETIVOS:






- La **esquizofrenia** es heterogénea y desconocida en términos de sustrato biológico y etiopatogenia.
- La **electroencefalografía** resulta no invasiva, con elevada resolución temporal y es cercana a su sustrato biológico. Su estudio tiene interés diagnóstico, pronóstico, terapéutico y de categorización.
- Nuestro **objetivo** es apoyar la evidencia a favor de un exceso de NP en esquizofrenia, relacionado con un peor desempeño cognitivo, y comparar dicho exceso en los pacientes con trastorno bipolar. Es importante replicar resultados previos y concretar su especificidad, por lo diferente de los resultados en distintas muestras de pacientes con esquizofrenia.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

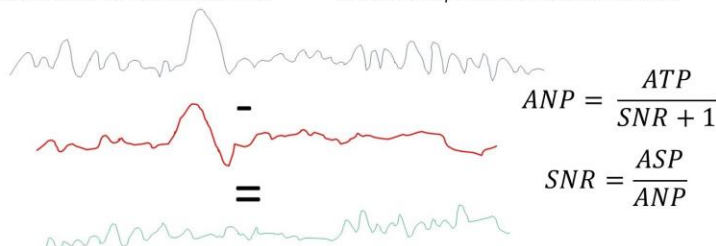
- **N=99**: SQZ = 30; TB = 29; CTRL sanos= 40. Diagnosticados de acuerdo al DSM-IV.
- Se realizó registro continuo del EEG en 30 electrodos, utilizándose Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T7, T8, Fz, Pz y Cz. Se grabó durante trece minutos una **tarea odd-ball auditiva**, para elicitar los componentes P3a y P3b del P300 y calcular el NP de cada participante y electrodo.
- Se utilizaron versiones españolas de las escalas BACS, PANSS, WAIS y el Test de Wisconsin.
- Se realizó un **PCA** para crear factores resumen de NP y de cognición. Se comparó mediante **ANOVA** las medias de NP entre grupos (SQZ, TB y CTRL). Se estudiaron las **correlaciones** existentes entre potencia de ruido y síntomas, cognición y medicación antipsicótica.



**Figura 1:** Esquema del sistema 10/20 de colocación de electrodos del EEG.

Gamma: 30-100+ Hz	
Beta: 12-30 Hz	
Alpha: 8-12 Hz	
Theta: 4-7 Hz	
Delta: 0.1-4 Hz	

**Figura 2:** Bandas del Electroencefalograma con sus correspondientes frecuencias de onda.



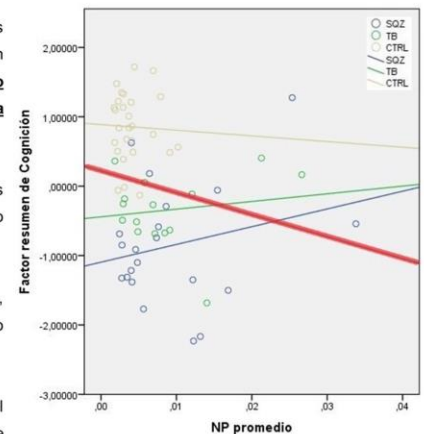
**Figura 3:** Representación gráfica esquematizada del cálculo de NP y fórmulas utilizadas:  
ANP = Average Noise Power; ATP = Average Total Power; SNR = Signal Noise Ratio; ASP = Average Signal Power

## RESULTADOS:

	Esquizofrenia	Trastorno Bipolar	Controles
Número de sujetos (N)	30	29	40
Media de Edad (años)	41,70 (8,66)	46,31 (11,29)	42,10 (9,46)
Sexo: ♂ : ♀	21:9	17:12	24:9
Media de Duración Enf (meses)	170,37 (107,51)	194,79 (107,25)	-
Tto: Equivalentes CPZ	492,34 (451,75)	151,16 (153,89)	-
Puntuación Total PANSS	63,67 (18,743)	30,58 (3,332)	-
Fact. Resumen Cognición	-0,854 (0,865)	-0,344 (0,522)	0,855 (0,493)

**Tabla 1:** Estadísticos descriptivos de las características básicas de la muestra analizada.  
( ) = Desviación estándar

- Al realizar ANOVA y las correcciones post-hoc (Bonferroni) encontramos un **aumento estadísticamente significativo de NP en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos**.
- El grupo con TB presenta valores intermedios entre los dos grupos, que no alcanzan la significación estadística.
- Las correlaciones entre NP y síntomas, tanto positivos como negativos, no alcanzaron la significación estadística.
- Respecto a **cognición**, se analizó al total de individuos de la muestra, se observa una **correlación negativa moderada entre NP y cognición**.
- No se encontró correlación entre valores de NP y tratamiento antipsicótico recibido



**Figura 4:** Diagrama de dispersión para NP promedio y Cognición. En rojo la línea del conjunto de la muestra.

## DISCUSIÓN:

- Los hallazgos son **coherentes con estudios previos** de análisis de NP, en grupos **completamente diferentes de casos**. No hemos observado correlación entre NP y sintomatología negativa, lo que podría ser debido al reducido tamaño muestral, así como a la variabilidad propia de los síntomas y la menor objetividad en su análisis, en comparación con otras áreas de la medicina.
- No se encontró relación entre NP y tratamiento antipsicótico. Esto sugiere que las elevaciones de NP **no son debidas a efectos de la medicación, si no que traducen una alteración propia de la enfermedad**, que podría ser debida al citado déficit de transmisión inhibitoria gabaérgica.

## CONCLUSIONES:

- Se ha evidenciado un **incremento de NP en pacientes con esquizofrenia respecto a controles** y se ha relacionado **inversamente NP con nivel de cognición**. Se podría interpretar el NP como una medida de hiperexcitabilidad neuronal, bajo la que subyacería un déficit sináptico inhibitorio y traduciría características clínicas y cognitivas, relacionándose con peor desempeño cerebral.
- Son necesarios más estudios que indaguen en la especificidad de los hallazgos y conseguir una categorización efectiva en subgrupos, utilizando el EEG como una herramienta útil e inocua.